

LA NEUROPATHIE OPTIQUE DE LEBER

S DEFOORT-DHELLEMES, I MEUNIER, B PUECH

1. INTRODUCTION

La neuropathie optique de Leber (NOHL) (MIM 535000) décrite en 1871 par Théodore Leber est une dégénérescence héréditaire des cellules ganglionnaires de la rétine due à une mutation de l'ADN mitochondrial. Elle est donc transmise par la mère à tous ses enfants (garçons et filles). De pénétrance incomplète, elle touche surtout les hommes, dans 80 à 90 % des cas, et débute le plus souvent chez l'adulte jeune par une baisse d'acuité visuelle, touchant un œil puis, l'autre œil. Le diagnostic est basé sur l'anamnèse, la clinique, les antécédents familiaux du côté maternel, la mise en évidence d'une mutation et l'exclusion de toute autre cause de neuropathie. Il peut être difficile dans les formes cliniques atypiques touchant la femme, l'enfant ou le sujet âgé, en l'absence de données familiales, ou en cas de mutation mitochondriale rare. La physiopathologie a été abordée précédemment (cf. chapitre II.7.2. approche génétique).

2. DIAGNOSTIC POSITIF

2.1. Clinique typique et formes cliniques (1-3)

Dans sa forme typique, la NOHL se manifeste chez un homme jeune de 20-40 ans, par une baisse d'acuité visuelle (BAV) indolore, brutale, rapidement progressive. Elle touche un œil puis, dans un délai de quelques semaines à quelques mois, l'œil adelphe. Cette baisse d'acuité visuelle évolue en quelques jours à quelques semaines (moins de 2 mois pour 60 % des patients) vers une cécité, l'acuité visuelle est inférieure à 1/20 dans près de 80 % des cas. Le réflexe pupillaire afférent est souvent normal car l'atteinte épargne les cellules ganglionnaires à mélanopsine (4). L'examen du segment antérieur est normal. Au fond d'œil, la papille du côté de la baisse d'acuité visuelle est hyperhémée avec des télangiectasies, des tortuosités vasculaires et un épaississement de la rétine péripapillaire caractéristiques (microangiopathie péripapillaire) (Fig. 1). Elle peut être normale (20 % des cas). La papille sur l'œil adelphe a le même aspect de microangiopathie pseudo-œdémateuse (phase pré-symptomatique) ou alors elle est normale. L'interrogatoire retrouve dans la lignée maternelle uniquement, des antécédents de NOHL, de neuropathie optique, d'atrophie optique ou de malvoyance profonde.

Le diagnostic repose sur l'enquête génétique et la mise en évidence en biologie moléculaire de mutation mitochondriale spécifique qui donne le diagnostic de certitude.

2.2. Formes cliniques

2.2.1. Les formes sporadiques sont fréquentes (40 %) (5). Le diagnostic de NOHL est évoqué et confirmé par la biologie moléculaire devant toute neuropathie optique bilatérale inexplicée après avoir éliminé les autres causes de neuropathie (tumorale, inflammatoire...). La mutation causale est en général retrouvée également chez la mère asymptomatique du sujet atteint. Les mutations de novo sont en effet très rares (6). Les porteurs asymptomatiques peuvent avoir des troubles de la vision des couleurs, un scotome limité (25 % des cas), des télangiectasies péripapillaires. Une grande papille semble être un facteur protecteur vis-à-vis de la NOHL (7).

2.2.2. Formes selon le sexe, l'âge et le type de mutation

La pénétrance de la NOHL est incomplète et varie en fonction du sexe et de la mutation causale. Les femmes porteuses asymptomatiques ont un risque faible de développer la maladie (une femme sur dix). Environ 15 % des femmes et 50 % des garçons porteurs asymptomatiques d'une mutation de NOHL (fille ou fils d'une femme porteuse ou atteinte ou frère ou sœur d'un sujet atteint) présentent une baisse d'acuité visuelle. La pénétrance est plus importante si la mère est symptomatique (46.5 % contre 23.1 %).

La NOHL touche essentiellement l'adulte jeune (20 à 40 ans), 95 % des sujets sont atteints avant 50 ans, néanmoins elle peut débiter à tout âge, chez le nourrisson jusqu'au sujet de plus de 70 ans (8-9). Il faut y penser chez le sujet âgé devant toute neuropathie se bilatéralisant ou bilatérale d'emblée après avoir éliminé les autres causes et principalement la NOIA

Ni le genre ni le type de mutation ne semblent intervenir de façon significative sur le timing et la sévérité de la baisse d'acuité visuelle initiale.

2.2.3. Formes selon le mode de survenue: 25 % des NOHL seraient bilatérales d'emblée. Ce pourcentage est probablement surestimé puisque l'atteinte du premier œil peut être asymptomatique au début et le délai entre l'atteinte des 2 yeux très court.

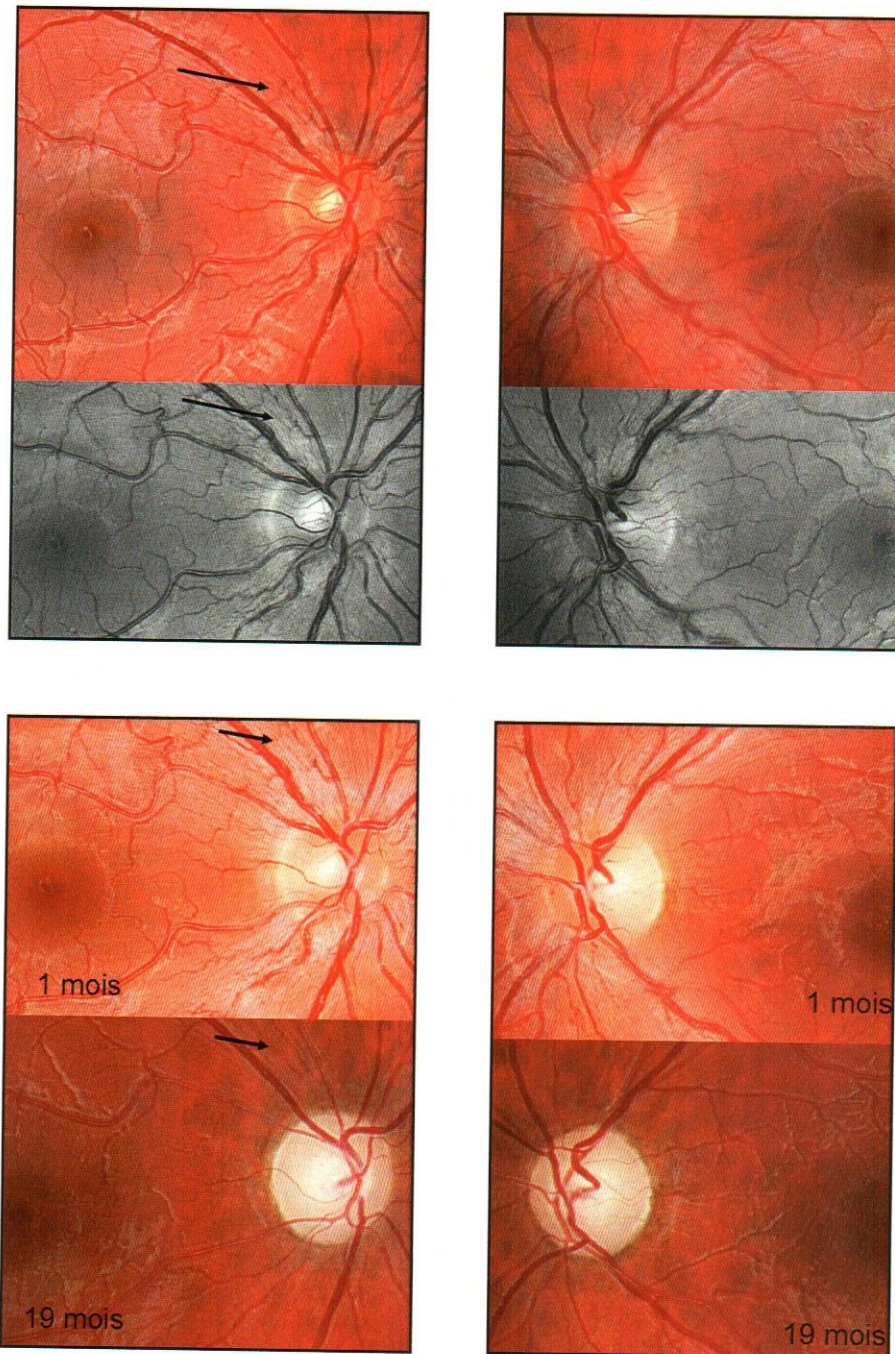


Figure 1 : Fond d'œil caractéristique de NOHL et évolution. Figure 1a. Un garçon de 16 ans avec une NOHL présente la mutation 11778G>A (ND4). La baisse d'acuité visuelle de l'œil gauche est découverte de façon fortuite (médecine scolaire). L'acuité visuelle est à 16/10^{ème} P 1.5 à droite, à gauche < 1/34^{ème} < P 14. Il n'y a pas d'antécédent familial de maladie de Leber. Le bilan neurologique, l'IRM cérébrale, le bilan biologique éliminent tout problème compressif ou inflammatoire. Au fond d'œil il y a un **pseudo œdème papillaire** prédominant à gauche avec l'aspect de **télangiectasies péripapillaires** au niveau des deux yeux. **Figure 1b-** Cinq semaines plus tard, l'acuité visuelle est de 7/10^{ème}, Parinaud 4 à droite, à gauche à compte les doigts à 1 m. Au fond d'œil, il existe un aspect de pseudo-œdème papillaire avec des télangiectasies péripapillaires à droite et à gauche une pâleur papillaire temporale, un pseudo-œdème moins important et des télangiectasies péripapillaires.

1AD	1AG
1BD	1BG

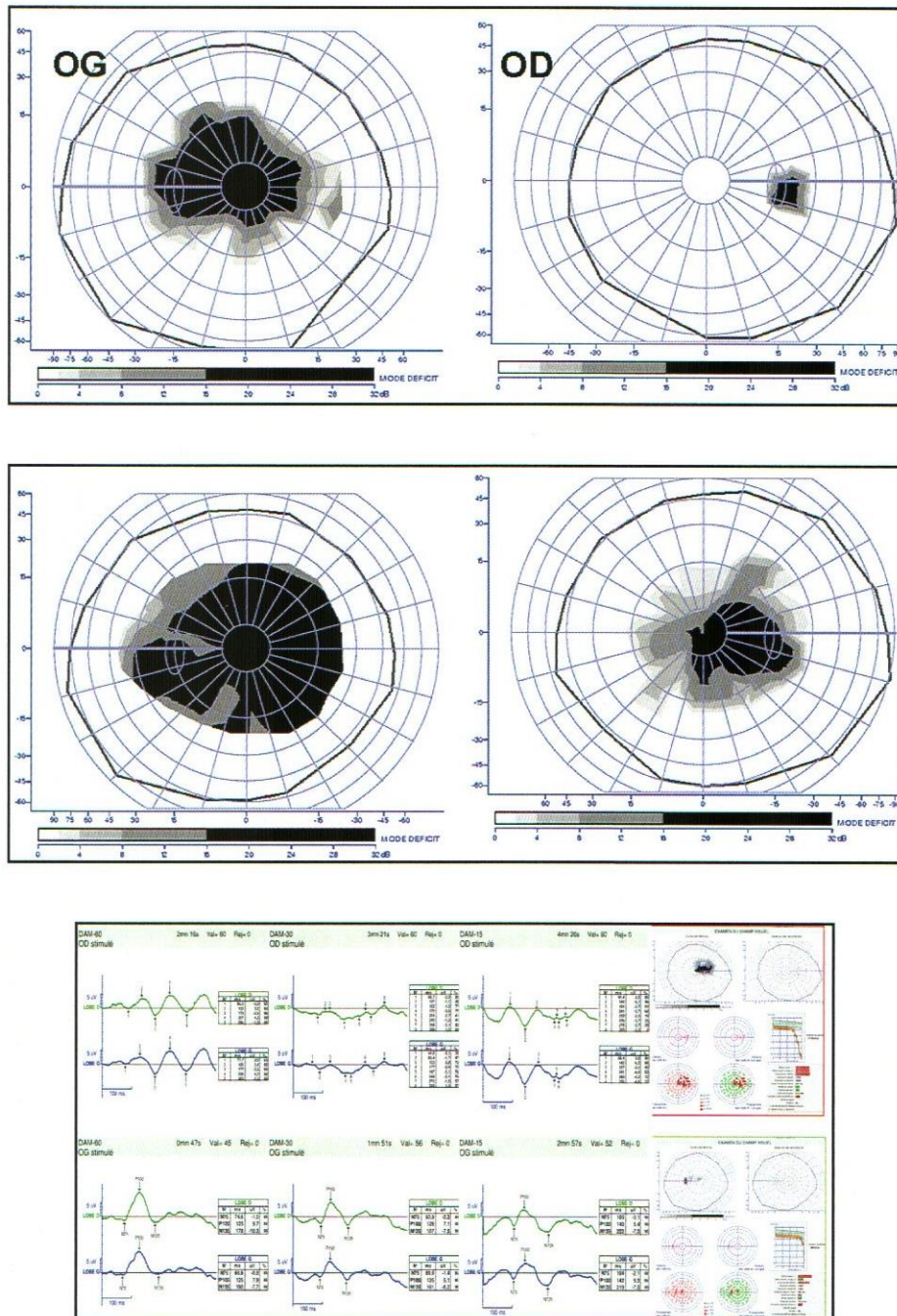


Figure 2 : Champ visuel même patient que Figure 1 initialement l'œil droit est normal, à l'œil gauche il existe un scotome centro-caecal. L'évolution à 2 mois révèle l'apparition d'un scotome centro-caecal à droite et un élargissement du scotome centro-caecal à gauche.

Figure 3 : PEV : Un homme de 37 ans présente une baisse d'acuité visuelle de l'œil droit dans un contexte d'intoxication alcoolo-tabagique sans aucun antécédent familial de NOHL. La mutation m.3460G>A (ND1) à l'état hétéroplasmique (à 50%) est mise en évidence. L'acuité visuelle est à 1/10 à droite, 12/10 à gauche. Au fond d'œil, les papilles sont normales. L'examen du champ visuel révèle un scotome centro-caecal modéré à droite et un petit scotome centro-caecal inhomogène fovéolaire à gauche. L'atteinte bilatérale et asymétrique des fibres visuelles est confirmée par les PEV : à droite, pas de réponse analysable lors des stimulations aux damiers, à gauche les réponses sont normales aux damiers 60 et 30', il existe un retard de latence (140 ms pour une norme > 132 ms) à la stimulation par damier 15'.

2A

2B

3

2.2.4 Formes selon le type et le taux (homoplasmie, hétéroplasmie) de mutations

Ces formes cliniques ont été abordées dans le chapitre II.7.2. : Approche génétique.

2.2.5 Les formes syndromiques ou « Leber-plus »

La NOHL touche essentiellement le nerf optique mais son origine mitochondriale est compatible avec des signes systémiques de sévérité variable. L'atteinte peut être neurologique (syndrome démyélinisant cliniquement et radiologiquement identique à la sclérose en plaques ⁽¹⁰⁾ et touchant essentiellement la femme, dystonie, spasticité, ataxie, mouvements anormaux, troubles psychiatriques, encéphalopathie), musculaire (faiblesse musculaire, difficulté d'adaptation à l'effort avec la présence de fibres rouges striées à la biopsie musculaire), auditive, cardiaque (troubles de la conduction, syndrome de Wolff Parkinson White).

2.3. Examens paracliniques

L'examen para-clinique indispensable au diagnostic positif est l'étude en biologie moléculaire, les autres examens permettent d'évaluer la sévérité de l'atteinte.

Les examens paracliniques ophtalmologiques permettent d'apprécier le retentissement fonctionnel initial et l'évolution (PEV, CV) et de confirmer que la baisse d'acuité visuelle est bien due à une neuropathie optique. Les autres examens paracliniques (par exemple : IRM, ECG) éliminent les causes de neuropathie optique autres que la NOHL, surtout dans les formes sporadiques ou atypiques, et permettent de rechercher des signes d'atteinte systémique (Fig. 2).

2.3.1. Examens paracliniques ophtalmologiques

L'examen de la **vision des couleurs** met en évidence sur l'œil atteint une dyschromatopsie sévère qui peut être sans axe précis ou prédominer sur l'axe rouge vert. Parfois, l'œil adelphe présente également quelques anomalies d'axe rouge vert.

L'examen du **champ visuel** retrouve du côté de la baisse d'acuité visuelle un scotome centro-caecal, large plus ou moins homogène ou petit en raquette. Le champ visuel périphérique est préservé. Le champ visuel de l'œil adelphe peut être normal ou montrer un début de bilatéralisation avec un scotome centro-caecal relatif (Fig. 3).

Le PEV obtenu par stimulation damier est altéré selon l'importance de la baisse d'acuité visuelle.

Le PEV obtenu par stimulation flash est déstructuré si l'acuité est effondrée. L'ERG global est normal, le pattern ERG confirme l'atteinte des fibres ganglionnaires du nerf optique.

En OCT, sur l'œil atteint, l'épaisseur des fibres visuelles est augmentée à la phase aiguë de pseudo-œdème mais elle peut être normale à la phase initiale pré-atrophique. Le même aspect est souvent rencontré sur l'œil adelphe ou chez les porteurs sains. Cette épaisseur diminue de façon majeure et globale au stade atrophique ⁽¹¹⁾ (Fig. 4).

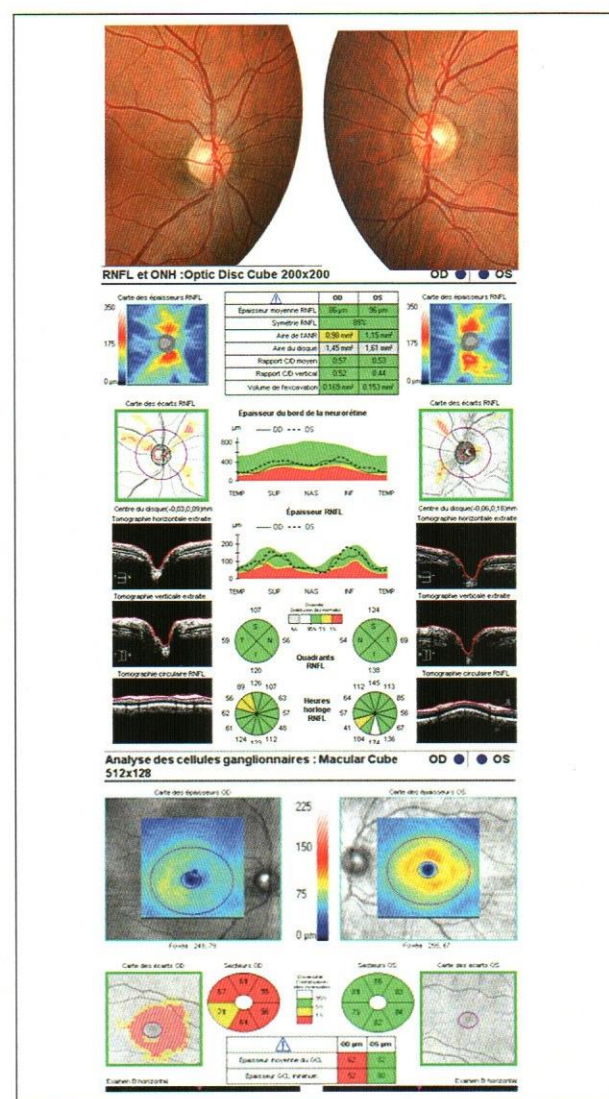


Figure 4 : OCT du patient de la figure 3 : Les papilles sont normales, l'épaisseur de la couche des fibres nerveuses est normale à gauche, modérément diminuée à droite. L'épaisseur de la couche des cellules ganglionnaires est normale à droite, diminuée à gauche.

2.3.2. Les examens paracliniques généraux

L'IRM orbitaire et cérébrale est normale ou met parfois en évidence des hypersignaux de la substance blanche. L'IRM est en général réalisée lors du premier examen afin d'éliminer un processus tumoral, infiltrant ou une affection démyélinisante en attendant d'obtenir les résultats des examens biologiques. Cet examen est incontournable pour les formes sporadiques mais son intérêt diagnostique pourrait être discuté si le sujet a des antécédents familiaux prouvés et des télangiectasies péripapillaires. Il est néanmoins exigé pour les patients entrant dans un protocole thérapeutique.

L'électrocardiogramme est indiqué pour éliminer un syndrome de Wolf Parkinson White (8 % des cas).

Les examens de biologie moléculaire sont indispensables au diagnostic. Les NOHL sont liées dans environ 95 % des cas à l'une des trois mutations primaires de l'ADN mt pour la NOHL : la mutation m.11778G>A (ND4) la plus fréquente (> 50%), la mutation m.3460G>A (ND1) impliquée dans les formes les plus sévères mais qui récupèrent plus souvent (13-25 % des cas) et la mutation m.14484T (14 % des cas). Si aucune de ces mutations n'est retrouvée mais que la clinique est évocatrice, une mutation parmi les 11 mutations plus rares est recherchée, mais il existe encore de rares cas de NOHL typiques cliniquement pour lesquelles aucune mutation n'est retrouvée (5 %).

L'analyse génétique n'est pas utile au diagnostic chez les enfants d'un homme atteint (pas de transmission de l'ADN mt par les hommes) ainsi que chez les enfants d'une mère homoplastique pour la mutation car l'ADN mt maternel est obligatoirement transmis à sa descendance.

3. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Le diagnostic différentiel se pose avec les autres neuropathies optiques bilatérales surtout celles qui touchent successivement les deux yeux. Il faut éliminer une cause compressive, une neuropathie optique infectieuse ou inflammatoire, particulièrement chez une femme, la névrite optique associée à la sclérose en plaques, la neuropathie optique associée à la sarcoïdose devant une baisse d'acuité visuelle profonde bilatérale, les neuropathies ischémiques aiguës.

4. ÉVOLUTION, PRONOSTIC

L'évolution se fait vers la bilatéralisation en quelques semaines avec un risque très élevé de cécité légale (acuité visuelle inférieure à 1/20), le plus souvent irréversible. Le champ visuel périphérique est épargné. Une amélioration spontanée de l'acuité visuelle est possible. Elle est variable selon les études et fonction de la mutation. Elle survient dans 4 à 20 % des cas pour la mutation m.11778G>A, dans 22 à 23 % pour la mutation m.3460G>A et 37 à 58 % pour la mutation m.14484T>C. Dans ces cas, les difficultés visuelles restent marquées. La récupération de l'AV due à une fenestration et une diminution de profondeur du scotome central sont souvent incomplètes, la dyschromatopsie et les anomalies de la vision des contrastes persistent et sont invalidantes. La récupération peut survenir plusieurs années voire plusieurs décades après. Elle est plus fréquente chez la femme et surtout chez l'enfant.

5. PARTICULARITÉS PÉDIATRIQUES (< 10 ANS)

La neuropathie optique de Leber (NOHL) se manifeste rarement chez l'enfant de moins de 10 ans. Elle représente 11 % des NOHL. La NOHL peut se manifester de façon typique ou être diagnostiquée, parfois à l'occasion d'un dépistage, chez l'enfant qui a une acuité visuelle basse et une AO bilatérale. L'enfant peut être la première personne atteinte de la famille. Elle peut être méconnue car dans la moitié des cas, elle ne se présente pas sous la forme aiguë typique. C'est alors la notion d'antécédents familiaux, l'absence d'autres causes et la biologie moléculaire qui permettent le diagnostic. La NOHL chez l'enfant de moins de 10 ans a pour particularité essentielle de récupérer dans la grande majorité des cas et de façon indépendante de la mutation. L'acuité visuelle du meilleur œil peut atteindre de 4 à 10/10^{ème} néanmoins, il persiste habituellement une altération du champ visuel, de la vision des couleurs et de la vision des contrastes (**Fig. 5**). Aucune rechute après récupération n'a été décrite dans la littérature mais les études sont peu nombreuses.⁽¹²⁾

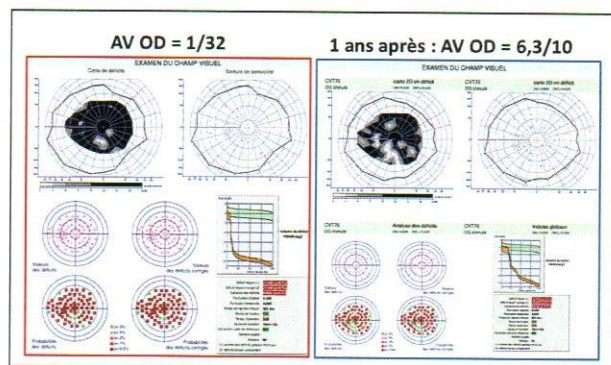


Figure 5 : Une NOHL mutation m.11778G>A de l'ADN mt, chez une enfant de 14 ans, est révélée par une baisse d'acuité visuelle bilatérale ressentie 10 jours avant la consultation **Bilan initial**: l'acuité visuelle à droite est <1/40, à gauche à 1/32, il existe un pseudo-œdème papillaire bilatéral, des télangiectasies péripapillaires, un vaste scotome central bilatéral. **1 an après** : l'acuité est remontée à 1,5/10 à droite, 6,3/10 à gauche, l'atrophie optique est bilatérale, il existe une fenestration du scotome central.

6. TRAITEMENT (13,14)

Aucun traitement n'a jusqu'à présent fait réellement la preuve de son efficacité. Il a ainsi été proposé, parfois suite à des récupérations anecdotiques, des antioxydants (Vit C, E, coenzyme Q10), des compléments alimentaires, la corticothérapie à haute dose, la brimonidine, l'oxygénothérapie hyperbare, la luminothérapie infrarouge.

Actuellement le traitement le plus prescrit est l'idébénone, un analogue de la coenzyme Q10. C'est un puissant antioxydant qui grâce à son activité de transporteur d'électrons sur le complexe III de la chaîne de transport mitochondriale, court-circuite le complexe I déficient. Il améliore ainsi l'efficacité de la mitochondrie à produire de l'ATP, source d'énergie cellulaire. Cette molécule prescrite à forte dose (900 mg/j) bénéficie d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) dite « de cohorte ». Elle améliore la fonction visuelle de façon très modérée, surtout quand la BAV est différente sur les 2 yeux (15). Une molécule analogue à l'idébénone : EPI-743, peu étudiée, a montré des résultats un peu supérieurs.

CONCLUSION

Pour conclure, il est important :

- de fortement conseiller au patient de ne pas consommer d'alcool, de ne pas fumer et d'éviter les traumatismes volontaires du nerf optique (boxe etc.). Ces actes sont délétères au bon fonctionnement mitochondrial (16).
- d'orienter le patient vers les structures médicosociales qui devront mettre en place en urgence un soutien psychologique et une réhabilitation basse vision.
- d'établir les certificats et formulaires nécessaires à cette prise en charge.

REFERENCES

1. Nikoskelainen EK, Huoponen K, Juvonen V et al. Ophthalmologic findings in Leber hereditary optic neuropathy, with special reference to mtDNA mutations. *Ophthalmology*. 1996; 103:504-14. Erratum in *Ophthalmology* 1996; 103:998.
2. Yu-Wai-Man P, Chinnery PF. Leber Hereditary Optic Neuropathy. 2000 Oct 26 (updated 2013 Sep 19). In : Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, Bird TD, Dolan CR, Fong CT, Smith RJH, Stephens K, editors. *GeneReview (Internet)*. Seattle (WA) : University of Washington, Seattle ; 1993-2015.
3. Meunier I, Lenaers G, Hamel C, Defoort-Dhellemmes S. Les neuropathies optiques héréditaires: du signe clinique au diagnostic. *J Fr Ophthalmol* 2013; 36: 886-900.
4. La Morgia C, Ross-Cisneros FN, Sadun AA et al. Melanopsin retinal ganglion cells are resistant to neurodegeneration in mitochondrial optic neuropathies. *Brain* 2010; 133:2426-38.
5. Harding AE, Sweeney MG, Govan GG, Riordan-Eva P. Pedigree analysis in Leber hereditary optic neuropathy families with a pathogenic mtDNA mutation. *Am J Hum Genet* 1995; 57:77-86.
6. Biousse V, Brown MD, Newman NJ, et al. De novo 14484 mitochondrial DNA mutation in monozygotic twins discordant for Leber's hereditary optic neuropathy. *Neurology* 1997; 49: 1136-8.
7. Ramos Cdo V, Bellusci C, Savini G et al. Association of optic disc size with development and prognosis of Leber's hereditary optic neuropathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009 ; 50 :1666-74.

- 8. Paquay S, Benoit V, Wetzburger C et al.** Uncommon Leber «plus» disease associated with mitochondrial mutation m.11778G>A in a premature child. *J Child Neurol* 2014; 29:18-23.
- 9. Pfeiffer ML, Hashemi N, Foroozan R, Lee AG.** Late-Onset Leber hereditary optic neuropathy. *Clin Experiment Ophthalmol* 2013; 471: 690-3.
- 10. Matthews L, Enzinger C, Fazekas F et al.** MRI in Leber's hereditary optic neuropathy : the relationship to multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 86: 537-42.
- 11. Seo JH, Hwang JM, Park SS.** Comparison of retinal nerve fibre layers between 11778 and 14484 mutations in Leber's hereditary optic neuropathy. *Eye(Lond)* 2010; 24:107-11.
- 12. Barboni P, Savini G, Valentino ML et al.** Leber's hereditary optic neuropathy with child-hood onset. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47: 5303-9
- 13. Newman NJ.** Treatment of hereditary optic neuropathies. *Nat Rev Neurol* 2012; 8:545-56.
- 14. Yu-Wai-Man P, Votruba M, Moore AT, Chinnery PF.** Treatment strategies for inherited optic neuropathies : past, present and future. *Eye (Lond)* 2014; 28:521-37.
- 15. Klopstock T, Yu-Wai-Man P, Dimitriadis K et al.** A randomized placebo-controlled trial of idebenone in Leber's hereditary optic neuropathy. *Brain* 2011; 134: 2677-86.
- 16. Dimitriadis K, Leonhardt M, Yu-Wai-Man, P et al.** Leber's hereditary optic neuropathy with late disease. Onset : clinical and molecular characteristics of 20 patients. *Orphanet J Rare Dis.* 2014; 9 :158.